A large yellow padlock is positioned in the upper left quadrant. In the foreground, several red and white capsules are scattered, with one large capsule lying horizontally across the bottom center. The background is a solid orange color.

Нестероидные противовоспалительные... в проблеме послеоперационного обезболивания

Сокологорский С.В.

**Первый Московский Медицинский
Университет им. И.М. Сеченова**

г. Москва



**Является ли проблемой
послеоперационное
обезболивание?**



- **50% оперированных больных в США считают послеоперационное обезболивание неудовлетворительным**

(Polomano R et al., 2008)



- **55% всех оперированных пациентов были не удовлетворены качеством обезболивания (Maier C et al., 2010)**



Эпидемиологическое исследование PATNOS, включившее 7 стран Центральной и восточной Европе (746 клиник) в очередной раз выявило неудовлетворительное качество послеоперационного обезболивания, и необходимость принятия неотложных мер по его улучшению

(Benhamou D. et al., 2008)



Опиоиды – «Золотой стандарт»! Но!

- Широкое использование опиоидов у онкологических больных может повышать риск появления метастазов вероятно, за счет индуцируемой ими иммуносупрессии. (Biki B. et al., 2008),



Нестероидные
противовоспалительные –
помощь или миф?



Группы НПВС

- **Производные фенилпропионовой кислоты - ибупрофен, кетопрофен**
- **Производные пиразолина - фенилбутазон**
- **Производные индола - индометацин**
- **Салицилаты**



Фармакология НПВС

- Вещества различных химических групп, но все подавляют циклоксигеназу (ЦОГ)
- Результирующее подавление синтеза простагландинов (ПГ) – основа их терапевтического эффекта
- Однако, подавление синтеза ПГ в слизистой желудка вызывают повреждения ЖКТ (диспепсия, гастрит, язвы).

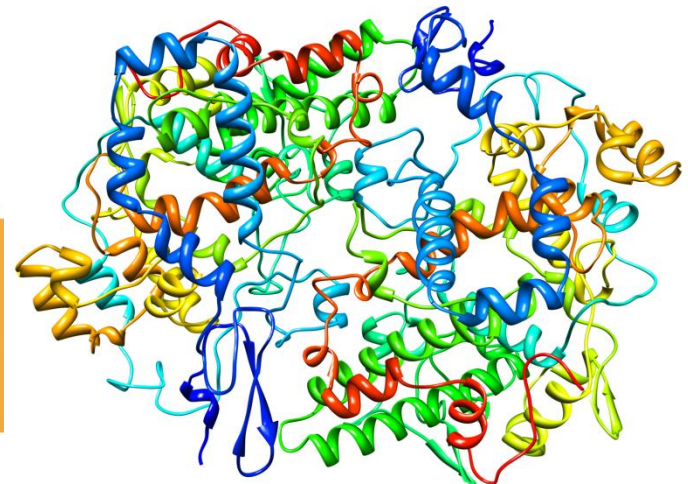


Функции циклоксигеназ (ЦОГ)

ЦОГ-1 - Постоянно синтезируемая:

Присутствует во всех органах и тканях:
в желудке, кишечнике, почках, в эндотелии сосудов.

- **Гомеостатические функции**
 - Защита слизистой ЖКТ
 - Активация тромбоцитов
 - Регуляция функции почек
 - Дифференцировка макрофагов



Молекула ЦОГ-1

Функции циклоксигеназ

ЦОГ-2 - индуцируемая

При воспалении, неопластических процессах в малых количествах содержится в почках, матке, яичниках, в ГОЛОВНОМ МОЗГЕ и ТОНКОМ КИШЕЧНИКЕ.

Патологические

- Информация
- Боль
- Лихорадка
- Неконтролируемая пролиферация
- Регенерация тканей
- Физиологические
 - Репродуктивная функция
 - Регуляция функции почек
 - Другие



Молекула ЦОГ-2



Механизмы действия НПВС

- Противовоспалительный цитокин ИЛ-10 препятствует гиперпродукции провоспалительных цитокинов.

ПГЕ₂ является индуктором синтеза ИЛ-10 в моноцитах, а ИЛ-10, напротив, подавляет продукцию ПГЕ₂.

НПВС способны повышать плазменный уровень ИЛ-10, усиливая таким образом системный противовоспалительный эффект за счет снижения синтеза ПГЕ₂.



Механизм действия НПВС

Нестероидные противовоспалительные вещества (НПВС)

- Простагландины и тромбоксаны играют ведущую роль в формировании боли, воспаления, лихорадки и гиперкоагуляции .
- Все НПВС подавляют ЦОГ необходимую для превращения арахидоновой кислоты в предшественники эндопероксидов (PG G₂ and PG H₂).
- НПВС подавляют синтез простагландинов и тромбоксанов, являясь потенциальными ингибиторами ЦОГ.
Они элиминируют простагландины и тромбоксаны во всех клетках, которых достигают.



Роль простагладидов в процессе воспаления

- ПГ E₂, ПГ I₂
 - Вазодилатация;
 - Действуют синергично с другими медиаторами: гистамином, комплиментом, ЛТВ₄;
 - Бронходилатация;
 - Подавления агрегации тромбоцитов;
- Тромбоксан α₂
Усиление агрегации тромбоцитов



Механизмы действия НПВС

- Простагландин можно рассматривать как триггер послеоперационной иммуносупрессии.
- Простагландин E₂ активирует аденилатциклазу и, соответственно, стимулирует продукцию внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ).
Одним из механизмов увеличения продукции ИЛ-6 является повышение уровня цАМФ (Zhang Y. et al., 1988).
- Ингибиторы ЦОГ снижают стресс-индуцированный выброс ИЛ-6 за счет подавления синтеза ПГЕ₂ и цАМФ.



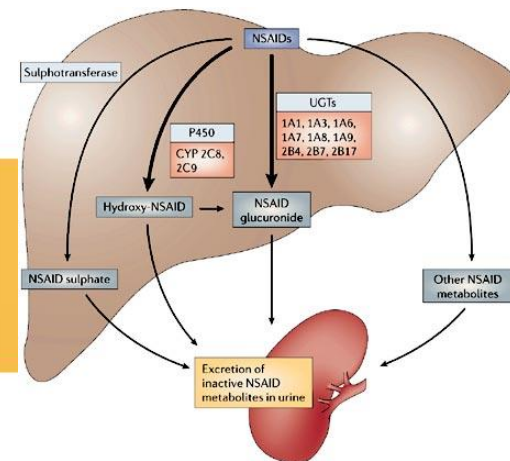
Терапевтические эффекты НПВС

- Анальгетический
- Противовоспалительный
- Антипирогенный
- Противоопухолевый



Фармакология НПВС

- Хорошая абсорбция
- Печеночный метаболизм
- Высокая связываемость белками
- Печеночный и почечный пути выведения
- Различные периоды полувыведения



НПВС

- Подавляют:
 - Циклоксигеназы
 - Липоксигеназы
 - Образование супероксида
 - Выработку энзимов лизосомами
 - Активность нейтрофилов
 - Функции лимфоцитов
 - Выброс цитокинов
 - Метаболизм хрящевой ткани



НПВС!

Алтернатива или адъювант?



- Применение НПВС эффективно утоляет боль и уменьшает применение опиоидов после операции кесарева сечения

Lowder JL, Shackelford DP, Holbert D, Beste TM. A randomized, controlled trial to compare ketorolac tromethamine versus placebo after cesarean section to reduce pain and narcotic usage. Am J Obstet Gynecol 2003 Dec;189(6):1559-62;



- Нет данных об отрицательном влиянии индометацина на мать и новорожденного
- Применение ректальных свеч с индометацином после кесарева сечения сопровождается хорошим анальгезирующим эффектом.
- Комбинация интратекального морфина и ректальных свеч с индометацином создает хорошую послеоперационную анальгезию.

Pavy TJ, Gambling DR, Merrick PM, Douglas MJ
Rectal indomethacin potentiates spinal morphine analgesia after caesarean delivery.
Anaesth Intensive Care 1995 Oct;23(5):555-9.



НПВС vs Агонит-Антагонист

- Напрофен более эффективен, как анальгетик по сравнению с трамадолом при послеоперационном обезболивании
- Напрофен обладает меньшим количеством побочных эффектов, что более безопасно для матери
- Назначения напрофена через фиксированные интервалы времени более эффективно, чем применение «по требованию».

Sammour RN, Ohel G, Cohen M, Gonen R.

Oral naproxen versus oral tramadol for analgesia after cesarean delivery.

Int J Gynaecol Obstet. 2011 May;113(2):144-7.



Как быть с опиоид-зависимыми пациентками?

- Применение НПВС у опиоид-зависимых пациенток позволяет либо полностью отказаться от применения наркотических анальгетиков для послеоперационного обезболивания, либо существенно снизить их потребление.

Höflich AS, Langer M, Jagsch R, et al

Peripartum pain management in opioid dependent women.

Eur J Pain.2012 Apr;16(4):574-84. doi: 10.1016/j.ejpain.2011.08.008.



- Добавление кеторолака в схему послеоперационного обезболивания родильниц позволило в 2 раза снизить потребность в наркотических анальгетиках

Use of Ketorolac for Pain Control After Cesarean Section
Am Fam Physician. 2004 Jul 1;70(1):191-192.



Как быть с опиоид-зависимыми пациентками?

- Применение НПВС у опиоид-зависимых пациенток позволяет либо полностью отказаться от применения наркотических анальгетиков для послеоперационного обезболивания, либо существенно снизить их потребление.

Höflich AS, Langer M, Jagsch R, et al

Peripartum pain management in opioid dependent women.

Eur J Pain.2012 Apr;16(4):574-84. doi: 10.1016/j.ejpain.2011.08.008.



Упреждающая анальгезия

Добавление в схему операционного обезболивания ректальных свеч со 100 мг индометацина после кесарева сечения позволило снизить дозу морфина с 0,25 до 0,1 мг при сохранении адекватного уровня анальгезии

Yang T, Breen TW, Archer D, Fick G

Comparison of 0.25 mg and 0.1 mg intrathecal morphine for analgesia after Cesarean section.

Can J Anaesth. 1999 Sep;46(9):856-60.



Упреждающая анальгезия

Добавление в схему операционного обезболивания ректальных свеч со 100 мг диклофенака позволило продлить действие спинальной анестезии (0,5% бупивокаин + 0,2 мг морфина) с 13ч 45 мин до 18 ч 58 мин.

Dennis A.R. Leeson-Pay C.G., Hobbs G.J.

Analgesia after caesarean section. The use of rectal diclofenac as an adjunct to spinal morphine.

// Anaesthesia.1995 Apr;50(4):297-9.



Упреждающая анальгезия

Добавление в схему операционного обезболивания ректальных свеч со 100 мг диклофенака позволило вдвое снизить потребность в послеоперационных опиатах

[Int J Obstet Anesth.](#) 1994 Apr;3(2):82-6.

The morphine sparing effect of diclofenac sodium following caesarean section under spinal anaesthesia.

[Luthman J](#), [Kay NH](#), [White JB](#).



Диклофенак vs кетопрофен

Постоянная в/в инфузия диклофенака в дозе 150 мг/сутки оказывает сопоставимое анальгетическое действие с кетопрофеном в дозе 200/сутки, и позволяет снизить потребность в опиатах вдвое

M. G. F. Rorarius, P. Suominen, G. A. Baer et al

Diclofenac and ketoprofen for pain treatment

After elective caesarean section //Br J Anaest 1993; 70: 293-297



Диклофенак vs опиоды

- Диклофенак – 100 мг сразу после к/с под спинальной анестезией и по 100 мг каждые 8 часов в течение суток (n=61)
- Петидин – 25 мг в/м сразу после операции и по 25 мг каждые 8 часов в течение суток

*H Rahmanpoor, S. N. Hosseini, S. N. Mousavinasab, et. Al
Comparison of Diclofenac with Pethidine on the Pain after Cesarean Section.
Int J Pharmac, 2007, 3: 201-203.*



Влияния простагландинов

Патологические

- Лихорадка
- Астма
- Язвенные процессы
- Диарея
- Дисменорея
- Воспаление
- Остеопороз
- Боль

Физиологические

- Терморегуляция
- Бронхиальный тонус
- Цитопротекция
- Моторика кишечника
- Тонус миометрия
- Устойчивость сперматозоидов



НПВС

Отсутствие ПГ I₂ индуцированного подавления эндотелиальной адгезии и активации нейтрофилов, регулируемых LTB₄

↑ Лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий

Обструкция капилляров

Протеазы + Кислородные радикалы

Ишемическое повреждение клеток

Эндо/эпителиальные повреждения клеток

Изъязвление слизистой

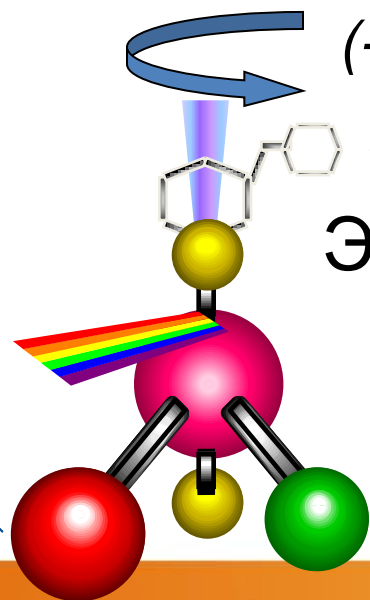


Потеря ПГ E₂ и ПГ I₂ регулируемого подавления секреции кислоты и цитопротекторного эффекта

Кетопрофен

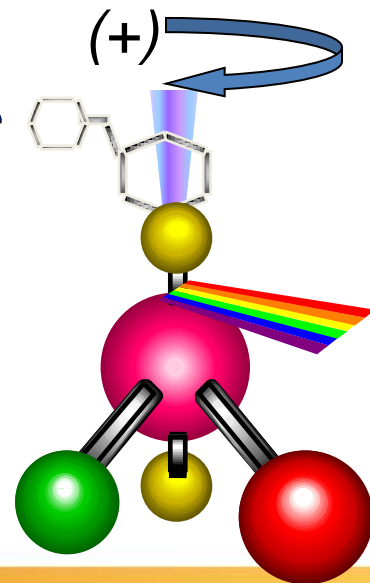
Лишен фармакологической активности. Токсичен, повышенный риск желудочно-кишечных поражений

Мощный анальгетик с высокой противовоспалительной активностью и сниженной токсичностью



(-)
R

Энантиомеры



(+)
S

R(-) ketoprofen

S(+) ketoprofen

«R» – заместитель с правой стороны

«S» – заместитель с левой стороны

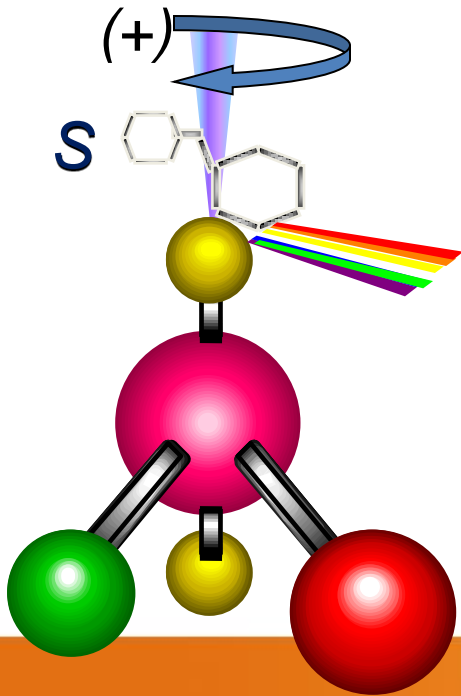
Вращение против часовой стрелки (-)

Вращение по часовой стрелке (+)



Дексалгин® (dexketoprofen)

Правовращающий S-энантиомер кетопрофена

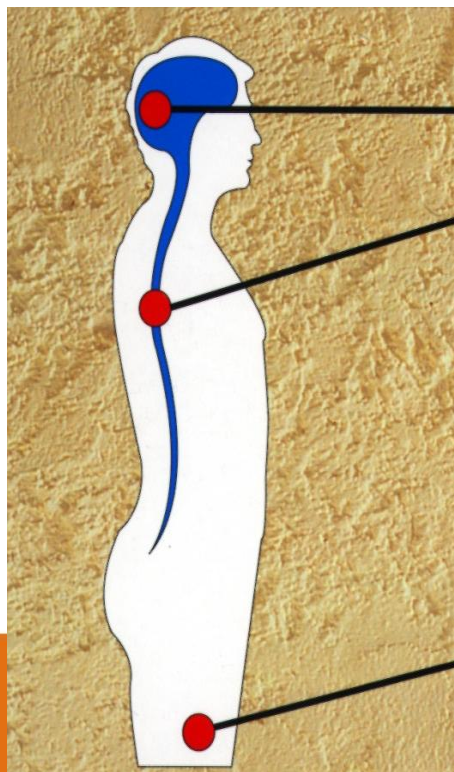


- Достижение анальгетического эффекта использованием меньших доз препарата, в сравнении с его рацемическим предшественником
- За счет исключения «бесполезного» изомера снижается риск проявления побочных эффектов



Дексалгин® 25 / Дексалгин®

Двойной механизм действия

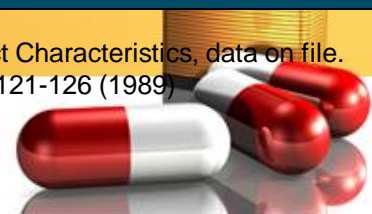


Центральный
механизм действия:
блокада ПГ и ЦОГ в
ЦНС

Периферический
механизм действия:
блокада ПГ и ЦОГ в
месте повреждения

- Быстро блокирует болевой импульс
- Предотвращает формирование «болевой памяти»
- Предотвращает хронизацию боли

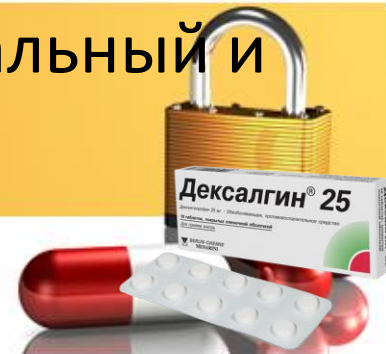
Dexketoprofen trometamol: Summary of Product Characteristics, data on file.
Bannwarth B et al: Biomed Pharmacol Ther 43, 121-126 (1989)
McCormack K: Drugs 47 (Suppl 5), 8-45 (1994)
Carabaza A et al: Chirality 9, 281-285 (1997)



Дексалгин® / Дексалгин® 25

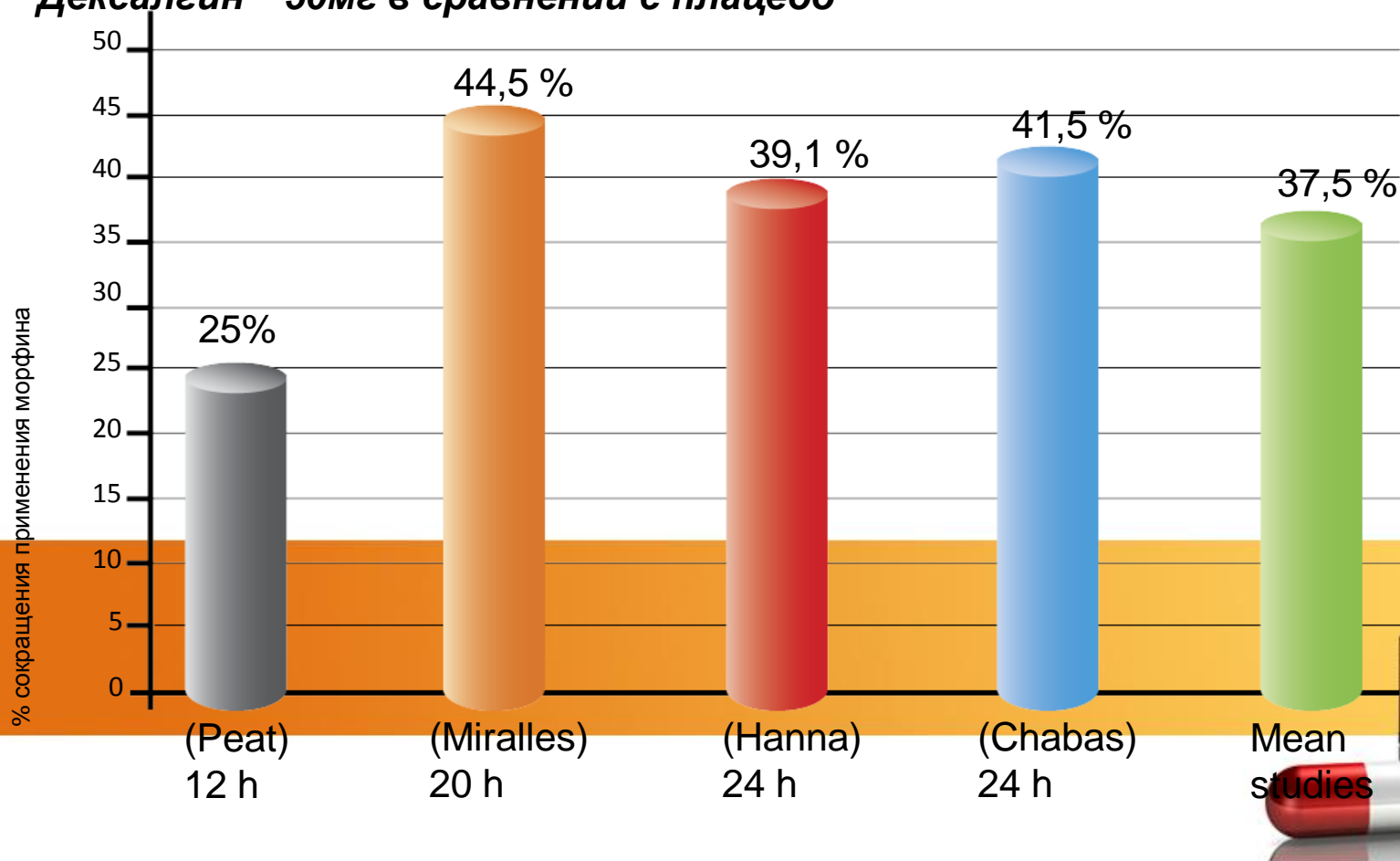
Основные свойства

- Быстрое начало действия (эффект развивается в среднем через 30 минут после приема таб. формы препарата)
- Выраженный обезболивающий эффект
- Оптимальный профиль безопасности
- Двойной механизм действия (центральный и периферический)



Дексалгин® в послеоперационном обезболивании

Сокращение применения морфина при назначении препарата Дексалгин® 50мг в сравнении с плацебо

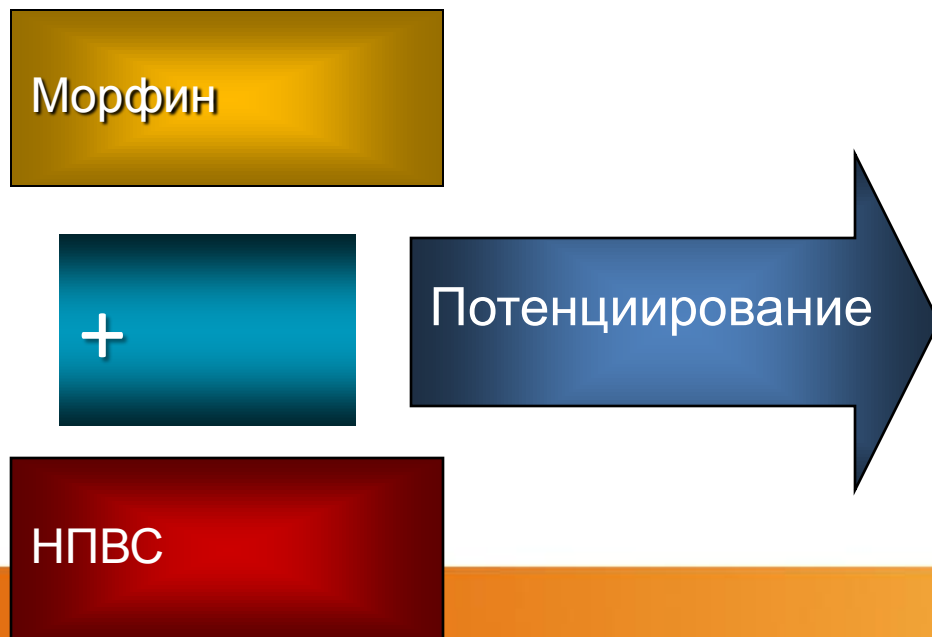


- Добавление кеторолака в схему послеоперационного обезболивания родильниц позволило в 2 раза снизить потребность в наркотических анальгетиках

Use of Ketorolac for Pain Control After Cesarean Section
Am Fam Physician. 2004 Jul 1;70(1):191-192.



Мультимодальная аналгезия

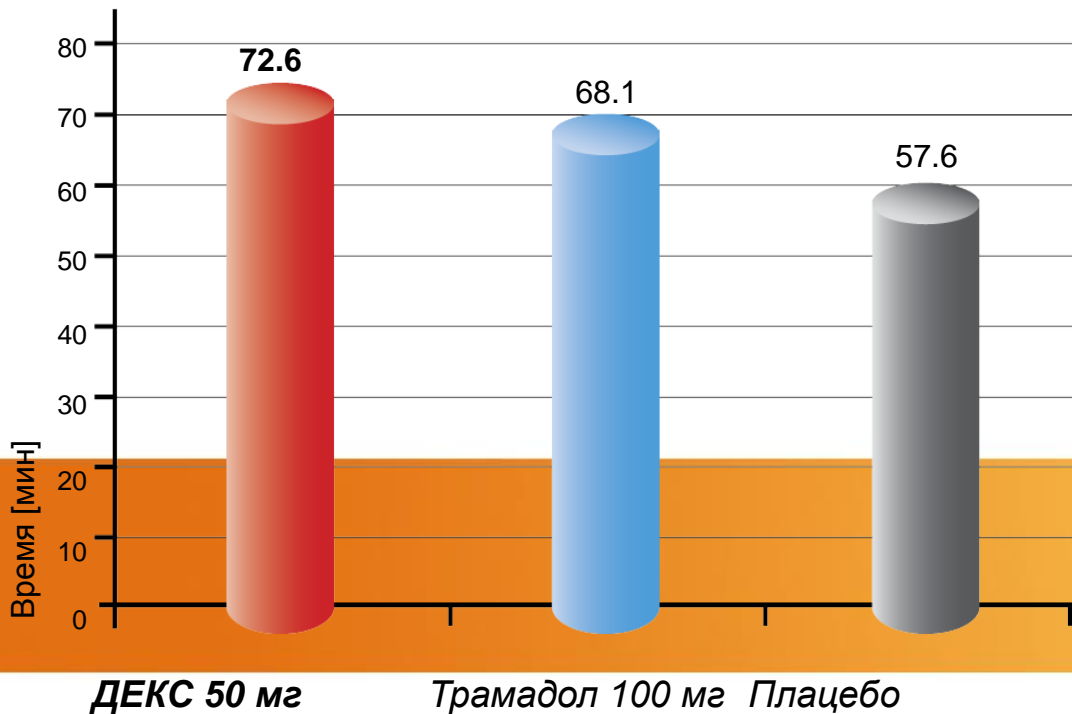


- Сокращение дозы каждого из препаратов
- Усиление обезболивания из-за синергетического или аддитивного эффектов
- Уменьшение тяжести побочных эффектов каждого из препаратов



Эффективность ДЕКСКЕТОПРОФЕНА в сравнении с трамаadolом в послеоперационном обезболивании

Наибольший интервал времени до первого
дополнительного введения морфина



Результаты

➤ Интервал времени до первого дополнительного обезболивающего введения морфина наибольший при введении ДЕКСАЛГИНА

Протокол

Двойное слепое, рандомизированное, многоцентровое

Лечение

а) плацебо,
б) ДЕКС 50 мг, 2 в/в инфузии (за 30 мин до пробуждения + через 6 ч)
в) трамадол 100 мг, в/в болюсом

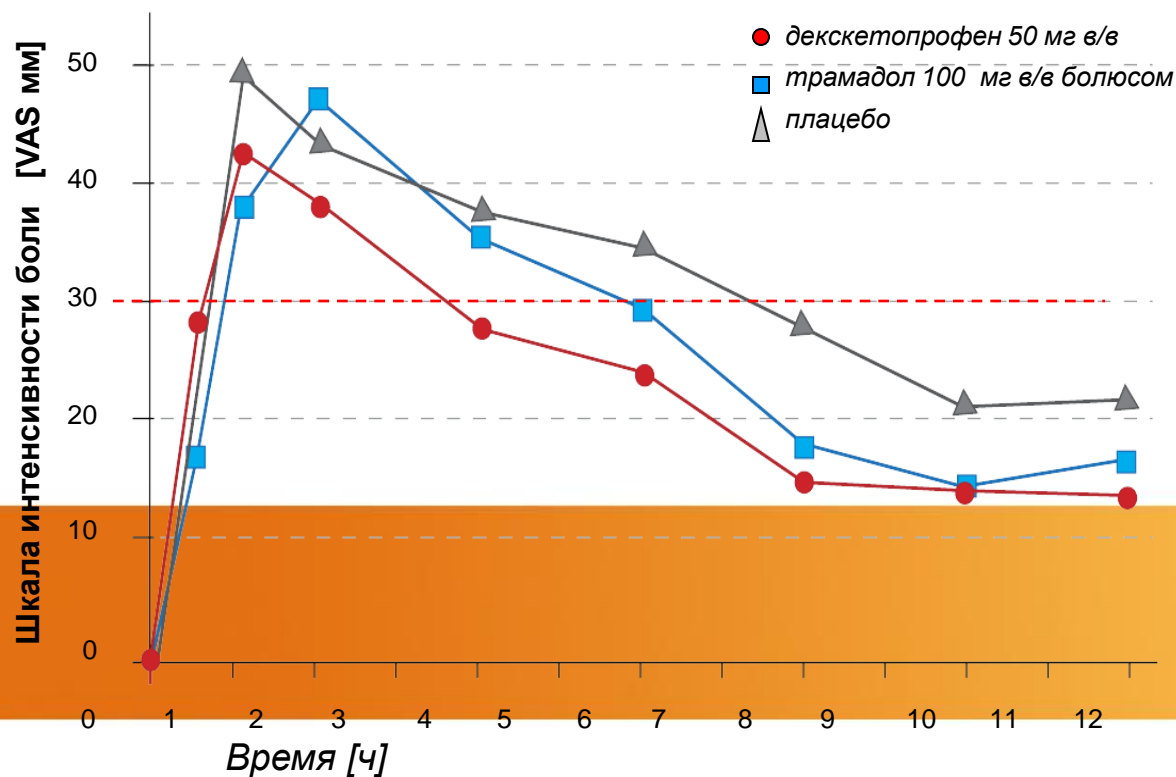
Пациенты

Большие ортопедические операции (бедро, коленный сустав); n=215



Эффективность Декскетопрофена в сравнении с трамадолом

Быстрое и продолжительное обезболивающее действие



Результаты при введении ДЕКСАЛГИНА:

- более быстрое наступление обезболивания
- на 2 ч продолжительнее обезболивающее действие (VAS < 30)

Протокол

Двойное слепое, рандомизированное, многоцентровое

Лечение

- а) плацебо,
- б) ДЕКС 50 мг, 2 в/в инфузии
- в) трамадол 100 мг, в/в болюсом

Пациенты

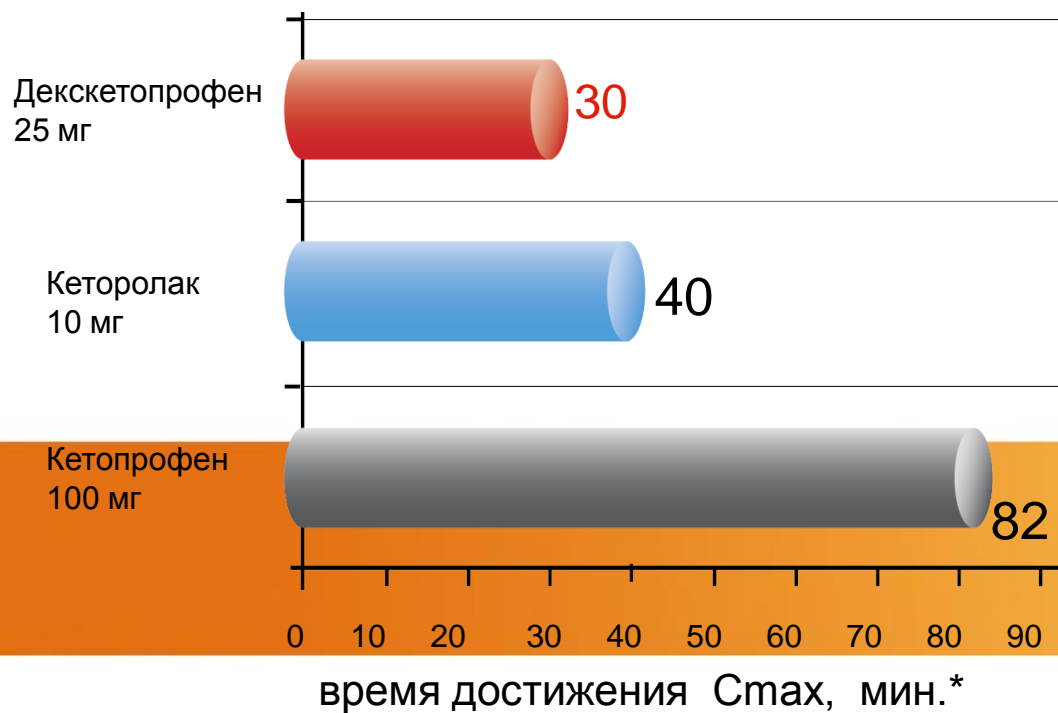
Большие ортопедические операции (бедро, коленный сустав); n=215



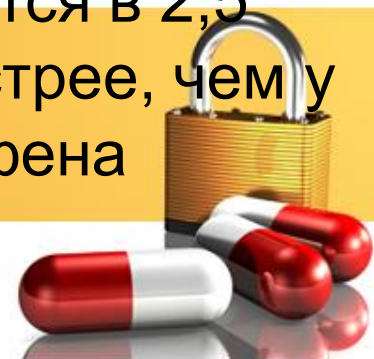
Дексалгин®25

Оригинальный анальгетик с быстрым началом действия

Сравнение времени развития эффекта у различных НПВП

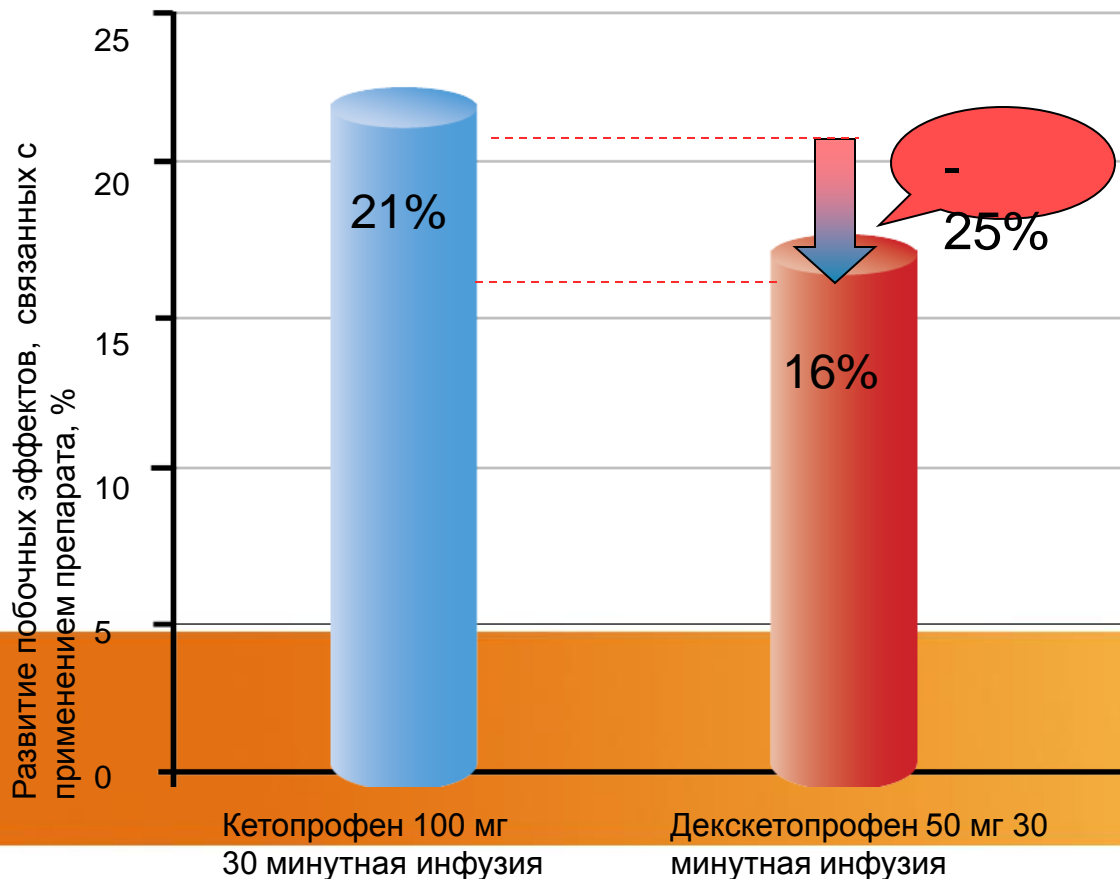


- Быстрое наступление эффекта
- Максимальная концентрация в плазме крови достигается в 2,5 раза быстрее, чем у кетопрофена



Дексалгин®

Высокий профиль безопасности

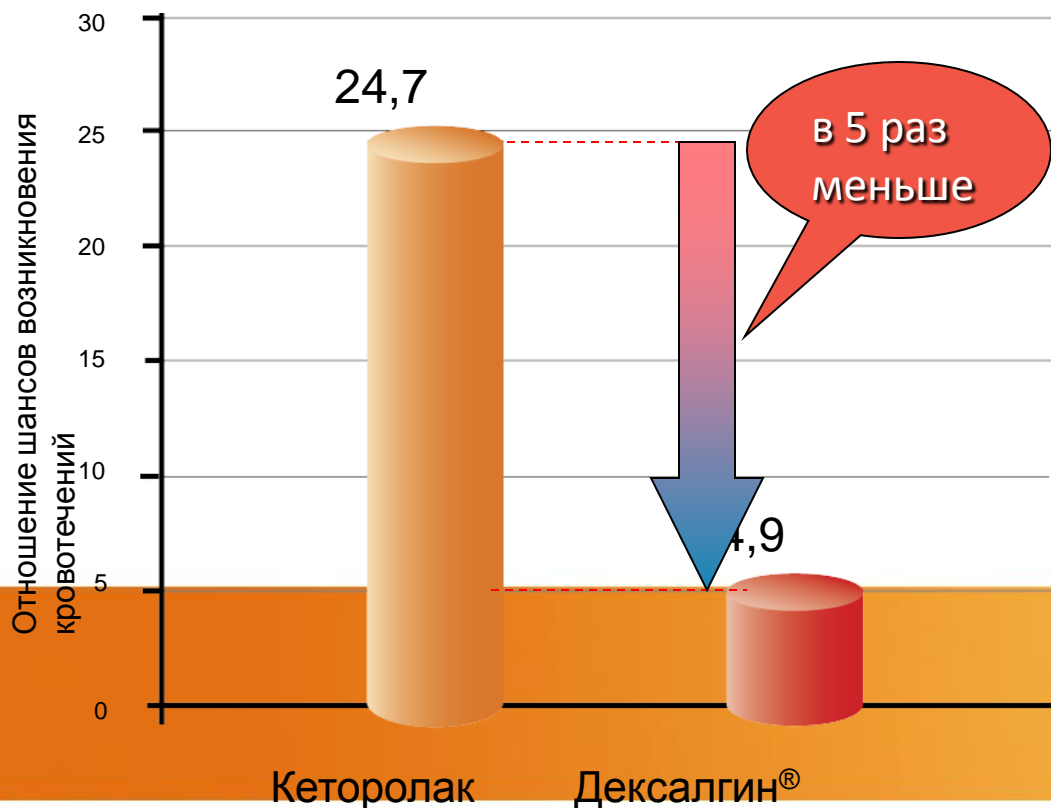


➤ Риск развития побочных эффектов **на 25% ниже**, чем у 100 мг кетопрофена



Дексалгин®

Низкий риск развития осложнений со стороны ЖКТ



- Дексалгин® продемонстрировал отличную переносимость
- Возможность развития кровотечений в верхних отделах ЖКТ в 5 раз меньше, чем при приеме кеторолака



- **FDA предупреждает от использования НПВС для обезболивания родов – отрицательное влияние на гемодинамику плода, и у кормящих матерей – нежелательное подавление простагландинов у новорожденного**



Use of Ketorolac for Pain Control After Cesarean Section
Am Fam Physician. 2004 Jul 1;70(1):191-192.

- Американская Академия Педиатрии, тем не менее, считает безопасным употребление НПВС кормящими матерями

American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. *Transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics* 2001; 108 :776–85.



Рекомендации

- Упреждающая анестезия
- Эффективно в сочетании с небольшими дозами опиоидов
- Регулярное введение – не «по потребности»
- Контроль гемостаза (тромбоциты!)
- Противоязвенная настороженность





Благодарю за внимание!

